表 32　ベースラインから悪化した臨床検査値異常
KEYTRUDA の投与を受けた子宮頸癌患者で発現割合 20%以上
（KEYNOTE-158 試験）

臨床検査*	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与	
	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)
血液		
貧血	54	24
リンパ球減少症	47	9
血清生化学		
低アルブミン血症	44	5
アルカリホスファターゼ増加	42	2.6
低ナトリウム血症	38	13
高血糖	38	1.3
AST 増加	34	3.9
クレアチニン増加	32	5
低カルシウム血症	27	0
ALT 増加	21	3.9
低カリウム血症	20	6

* 各臨床検査値異常の発現割合はベースライン時及び投与後1回以上の臨床検査を実施した患者数に基づく。患者数は KEYTRUDA 群：76～79例。
† Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。

10%以上に認められたその他の臨床検査値異常は、低リン酸血症（All Grades：19%、Grade 3-4：6%）、INR 増加（All Grades：19%、Grade 3-4：0%）、高カルシウム血症（All Grades：14%、Grade 3-4：2.6%）、血小板数減少（All Grades：14%、Grade 3-4：1.3%）、活性化部分トロンボプラスチン時間延長（All Grades：14%、Grade 3-4：0%）、低血糖（All Grades：13%、Grade 3-4：1.3%）、白血球数減少（All Grades：13%、Grade 3-4：2.6%）及び高カリウム血症（All Grades：13%、Grade 3-4：1.3%）であった。

肝細胞癌

KEYNOTE-224試験における肝細胞癌患者（104例）の KEYTRUDA の投与期間の中央値は4.2ヵ月（範囲：1日～1.5年）であった［臨床試験（14.12）参照］。肝細胞癌患者に発現した有害事象は、腹水（Grade 3-4：8%）及び免疫性肝炎（2.9%）の発現割合が高かったことを除き、KEYTRUDA の単独投与を受けた悪性黒色腫又は非小細胞肺癌の2799例で発現した有害事象と概して同様であった。発現割合の高い臨床検査値異常（Grade 3-4）は、AST 増加（20%）、ALT 増加（9%）及び高ビリルビン血症（10%）であった。

メルケル細胞癌

KEYNOTE-017試験におけるメルケル細胞癌患者（50例）の KEYTRUDA の投与期間の中央値は6.6ヵ月（範囲：1日～23.6ヵ月）であった［臨床試験（14.13）参照］。自己免疫疾患を有する患者又は免疫抑制剤治療を必要とする患者は不適格とされた。メルケル細胞癌患者に発現した有害事

象は、KEYTRUDA の単独投与を受けた悪性黒色腫又は非小細胞肺癌の2799例で発現した有害事象と同様であった。発現割合の高い臨床検査値異常（Grade 3-4）は、AST 増加（11%）及び高血糖（19%）であった。

腎細胞癌

アキシチニブとの併用による進行性腎細胞癌の一次治療（KEYNOTE-426試験）

KEYNOTE-426試験では、アキシチニブと併用投与した場合の安全性を評価した［臨床試験（14.14）参照］。全身性副腎皮質ホルモン剤若しくはその他の免疫抑制剤治療を必要とする医学的状態の患者、又は1型糖尿病、尋常性白斑、シェーグレン症候群及びホルモン補充療法が安定している甲状腺機能低下症以外の重度の自己免疫疾患の既往を有する患者は不適格とされた。患者は KEYTRUDA 200 mg の3週間間隔の点滴静注及びアキシチニブ5 mg の1日2回の経口投与、又はスニチニブ50 mg を1日1回4週間投与2週間休薬の、いずれかの治療を受けた。KEYTRUDA とアキシチニブの併用療法を受けた期間の中央値は10.4ヵ月（範囲：1日～21.2ヵ月）であった。

試験集団の背景因子は、年齢の中央値が62歳（範囲：30～89歳）であり、65歳以上の割合は40%、男性が71%、白人が80%、Karnofsky Performance Status（KPS）が90～100の患者が80%、KPS が70～80の患者が20%であった。

KEYTRUDA とアキシチニブの併用投与を受けた患者の3.3%で、死亡に至った有害事象が発現した。その内訳は、心停止が3例、肺塞栓症が2例、心不全、原因不明の死亡、重症筋無力症、心筋炎、フルニエ壊疽、形質細胞性骨髄腫、胸水、肺臓炎及び呼吸不全が各1例であった。

KEYTRUDA とアキシチニブの併用投与を受けた患者の40%で、重篤な有害事象が発現した。1%以上の患者に報告された重篤な有害事象は、肝毒性（7%）、下痢（4.2%）、急性腎障害（2.3%）、脱水（1%）及び肺臓炎（1%）であった。

31%の患者で KEYTRUDA 又はアキシチニブのいずれかの投与の中止に至った有害事象が発現した。13%が KEYTRUDA のみ、13%がアキシチニブのみ、8%が両剤の薬剤の投与中止となった。KEYTRUDA、アキシチニブ又は両剤の投与中止に至った、発現割合が高い（1%超）有害事象は、肝毒性（13%）、下痢／大腸炎（1.9%）、急性腎障害（1.6%）及び脳血管発作（1.2%）であった。

KEYTRUDA とアキシチニブの併用投与を受けた患者の76%で、Infusion-related reaction により KEYTRUDA の投与を一時的に中断した場合を除き、休薬又は減量に至った有害事象が発現した。50%の患者で、KEYTRUDA を休薬した。64%の患者でアキシチニブを休薬し、22%の患者でアキシチニブを減量した。KEYTRUDA の休薬に至った高頻度（10%超）に発現した有害事象は、肝毒性（14%）及び下痢（11%）であり、アキシチニブの休薬又は減量のいずれかに至った高頻度（10%超）に発現した有害事象は、肝毒性（21%）、下痢（19%）及び高血圧（18%）であった。

KEYTRUDA とアキシチニブの併用投与を受けた患者で高頻度（20%以上）に認められた有害事象は、下痢、疲労／無力症、高血圧、甲状腺機能低下症、食欲減退、肝毒性、手掌・足底発赤知覚不全症候群、悪心、口内炎／粘膜の炎症、発声障害、発疹、咳嗽及び便秘であった。

KEYTRUDA とアキシチニブの併用投与を受けた27%の患者で、免疫関連の有害事象のために1日あたりプレドニゾロン換算40 mg 以上の経口投与による治療を受けた。

[表 33]及び[表 34]に KEYNOTE-426試験で KEYTRUDA とアキシチニブの投与を受けた患者の20%以上でみられた有害事象及び臨床検査値異常を示す。

表 33　有害事象

KEYTRUDA とアキシチニブの併用投与を受けた腎細胞癌患者で発現割合 20%以上

（KEYNOTE-426 試験）

有害事象	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔及びアキシチニブ併用投与（429例）		スニチニブ（425例）	
	All Grades* (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades* (%)	Grade 3-4 (%)
胃腸障害				
下痢†	56	11	45	5
悪心	28	0.9	32	0.9
便秘	21	0	15	0.2
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労／無力症	52	5	51	10
血管障害				
高血圧‡	48	24	48	20
肝胆道系障害				
肝毒性§	39	20	25	4.9
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	35	0.2	32	0.2
代謝および栄養障害				
食欲減退	30	2.8	29	0.7
皮膚および皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	28	5	40	3.8
口内炎／粘膜の炎症	27	1.6	41	4
発疹¶	25	1.4	21	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
発声障害	25	0.2	3.3	0
咳嗽	21	0.2	14	0.5

* Grade 分類は NCI CTCAE v4.03に基づく。
† 下痢、大腸炎、腸炎、胃腸炎、小腸炎及び出血性腸炎を含む。
‡ 高血圧、血圧上昇、高血圧クリーゼ及び不安定高血圧を含む。
§ ALT 増加、AST 増加、自己免疫性肝炎、血中ビリルビン増加、薬物性肝障害、肝酵素上昇、肝機能異常、肝炎、劇症肝炎、肝細胞損傷、肝毒性、高ビリルビン血症、免疫性肝炎、肝機能検査値上昇、肝損傷及びトランスアミナーゼ上昇を含む。
¶ 発疹、蝶形皮疹、皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アトピー性皮膚炎、水疱性皮膚炎、接触皮膚炎、剥脱性発疹、性器発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、脂漏性皮膚炎、皮膚変色、皮膚剥脱及び会陰発疹を含む。

表 34　ベースラインから悪化した臨床検査値異常
KEYTRUDA とアキシチニブの併用投与を受けた腎細胞癌患者で発現割合 20%以上
（KEYNOTE-426 試験）

臨床検査*	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔及びアキシチニブ併用投与		スニチニブ	
	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades† (%)	Grade 3-4 (%)
血清生化学				
高血糖	62	9	54	3.2
ALT 増加	60	20	44	5
AST 増加	57	13	56	5
クレアチニン増加	43	4.3	40	2.4
低ナトリウム血症	35	8	29	8
高カリウム血症	34	6	22	1.7
低アルブミン血症	32	0.5	34	1.7
高カルシウム血症	27	0.7	15	1.9
低リン酸血症	26	6	49	17
アルカリホスファターゼ増加	26	1.7	30	2.7
低カルシウム血症‡	22	0.2	29	0.7
血中ビリルビン増加	22	2.1	21	1.9
活性化部分トロンボプラスチン時間延長§	22	1.2	14	0
血液				
リンパ球減少症	33	11	46	8
貧血	29	2.1	65	8
血小板減少症	27	1.4	78	14

*各臨床検査値異常の発現割合はベースライン時及び投与後1回以上の臨床検査を実施した患者数に基づく。患者数はKEYTRUDA／アキシチニブ群：342～425例、スニチニブ群：345～422例。
† Grade 分類は NCI CTCAE v4.03に基づく。
‡ アルブミン補正済み。
§ Grade 3の活性化部分トロンボプラスチン時間延長を伴う2例が肝毒性の有害事象も有していた。

レンバチニブとの併用による進行性腎細胞癌の一次治療（KEYNOTE-581試験）

KEYNOTE-581試験で KEYTRUDA の安全性を評価した［臨床試験（14.14）参照］。患者はKEYTRUDA 200 mg の3週間間隔の点滴静注及びレンバチニブ20 mg の1日1回経口投与（352例）、レンバチニブ18 mg の1日1回経口投与及びエベロリムス5 mg の1日1回経口投与（355例）、又はスニチニブ50 mg を1日1回4週間経口投与後2週間休薬（340例）のいずれかの治療を受けた。KEYTRUDA とレンバチニブの併用療法を受けた期間の中央値は17ヵ月（範囲：0.1～39ヵ月）であった。

KEYTRUDA とレンバチニブの併用投与を受けた患者の4.3%で、死亡に至った有害事象が発現した。その内訳は、心肺停止（0.9%）、敗血症（0.9%）、不整脈、自己免疫性肝炎、呼吸困難、高血圧クリーゼ、血中クレアチニン増加、多臓器機能不全症候群、筋無力症候群、心筋炎、腎炎、肺臓炎、動脈瘤破裂及びくも膜下出血（各0.3%）であった。

KEYTRUDA とレンバチニブの併用投与を受けた患者の51%で、重篤な有害事象が発現した。2%以上の患者に報告された重篤な有害事象は、出血関連事象（5%）、下痢（4%）、高血圧（3%）、心筋梗塞（3%）、肺臓炎（3%）、嘔吐（3%）、急性腎障害（2%）。副腎機能不全（2%）、呼吸困難（2%）

及び肺炎（2%）であった。

KEYTRUDA とレンバチニブの併用投与を受けた患者の37%に、KEYTRUDA 若しくはレンバチニブのいずれか又は両剤の投与の中止に至った有害事象が発現した。29%が KEYTRUDA のみ、26%がレンバチニブのみ、13%が両剤の投与を中止した。発現割合が高い（2%以上）KEYTRUDA、レンバチニブ又は両剤の投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（3%）、心筋梗塞（3%）、肝毒性（3%）、急性腎障害（3%）、発疹（3%）及び下痢（2%）であった。

KEYTRUDA とレンバチニブの併用投与を受けた患者の78%で、KEYTRUDA、レンバチニブ又は両剤の休薬に至った有害事象が発現した。55%が KEYTRUDA を休薬し、39%が両剤を休薬した。発現割合が高い（3%以上）KEYTRUDA の休薬に至った有害事象は、下痢（10%）、肝毒性（8%）、疲労（7%）、リパーゼ増加（5%）、アミラーゼ増加（4%）、筋骨格痛（3%）、高血圧（3%）、発疹（3%）、急性腎障害（3%）及び食欲減退（3%）であった。

KEYTRUDA とレンバチニブの併用投与を受けた患者の15%が、免疫関連の有害事象のために1日あたり経口プレドニゾロン換算40 mg 以上のステロイド治療を受けた。

[表 35]及び[表 36]に KEYNOTE-581試験で KEYTRUDA とレンバチニブの投与を受けた患者の20%以上でみられた有害事象及び臨床検査値異常を示す。

表 35　有害事象

KEYTRUDA とレンバチニブの併用投与を受けた腎細胞癌患者で発現割合 20%以上

（KEYNOTE-581 試験）

有害事象	KEYTRUDA 200 mg 3 週間間隔及びレンバチニブ併用投与（352 例）		スニチニブ 50 mg（340 例）	
	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)	All Grades (%)	Grade 3-4 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労*	63	9	56	8
胃腸障害				
下痢†	62	10	50	6
口内炎‡	43	2	43	2
悪心	36	3	33	1
腹痛§	27	2	18	1
嘔吐	26	3	20	1
便秘	25	1	19	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格障害¶	58	4	41	3
内分泌障害				
甲状腺機能低下症#	57	1	32	0
血管障害				
高血圧 Þ	56	29	43	20
出血関連事象 ß	27	5	26	4
代謝および栄養障害				
食欲減退 à	41	4	31	1
皮膚および皮下組織障害				
発疹 è	37	5	17	1
手掌・足底発赤知覚不全症候群 ð	29	4	38	4
臨床検査				
体重減少	30	8	9	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
発声障害	30	0	4	0
腎および尿路障害				
蛋白尿 ø	30	8	13	3
急性腎障害 ý	21	5	16	2
肝胆道系障害				
肝毒性£	25	9	21	5
神経系障害				
頭痛	23	1	16	1

* 無力症、疲労、嗜眠及び倦怠感を含む。
† 下痢及び胃腸炎を含む。
‡ アフタ性潰瘍、歯肉痛、舌炎、舌痛、口腔内潰瘍形成、粘膜の炎症、口腔内不快感、口腔粘膜水疱形成、口腔内痛、口腔咽頭痛、咽頭の炎症及び口内炎を含む。
§ 腹部不快感、腹痛、腹部硬直、腹部圧痛、心窩部不快感、下腹部痛及び上腹部痛を含む。
¶ 関節痛、関節炎、背部痛、骨痛、乳房痛、筋骨格系胸痛、筋骨格不快感、筋骨格痛、筋骨格硬直、筋肉痛、頸部痛、非心臓性胸痛、四肢痛及び顎痛を含む。
# 甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加及び続発性甲状腺機能低下症を含む。
Þ 本態性高血圧症、血圧上昇、拡張期血圧上昇、高血圧、高血圧クリーゼ、高血圧性網膜症及び不安定血圧を含む。
ß すべての出血関連用語を含む。いずれかの投与群で1例以上に発現した出血関連事象は、肛門出血、動脈瘤破裂、血性水疱、失血性貧血、尿中血陽性、カテーテル留置部位血腫、脳微小出血、結膜出血、挫傷、血性下痢、播種性血管内凝固、斑状出血、鼻出血、眼出血、胃出血、出血性胃炎、歯肉出血、尿路出血、血胸、吐血、血腫、血便排泄、血尿、喀血、痔出血、内出血発生の増加傾向、注射部位血腫、注射部位出血、腹腔内出血、下部消化管出血、マロリー・ワイス症候群、メレナ、点状出血、直腸出血、腎出血、後腹膜出血、小腸出血、線状出血、皮下血腫、硬膜下血腫、くも膜下出血、血栓性血小板減少性紫斑病、腫瘍出血、外傷性血腫及び上部消化管出血。

à 食欲減退及び早期満腹を含む。
è 性器発疹、注入部位発疹、陰茎発疹、会陰発疹、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹及び膿疱性皮疹を含む。
ð 手掌紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び足底紅斑を含む。
ø ヘモグロビン尿、ネフローゼ症候群及び蛋白尿を含む。
ý 急性腎障害、高窒素血症、血中クレアチニン増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、高クレアチニン血症、腎不全、腎機能障害、乏尿、糸球体濾過率減少及び中毒性ネフロパシーを含む。
£ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、薬物性肝障害、肝酵素上昇、肝不全、肝機能異常、肝細胞損傷、肝毒性、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、免疫性肝炎、肝機能検査値上昇、肝損傷、トランスアミナーゼ上昇及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加を含む。

KEYTRUDA とレンバチニブの併用投与を受けた患者の20%未満で認められた臨床的に重要な有害事象は、心筋梗塞（3%）及び狭心症（1%）であった。

表 36　ベースラインから悪化した臨床検査値異常
KEYTRUDA とレンバチニブの併用投与を受けた腎細胞癌患者で発現割合 20%以上（All Grades）
（KEYNOTE-581 試験）

臨床検査*	KEYTRUDA 200 mg 3 週間間隔及びレンバチニブ併用投与		スニチニブ 50 mg	
	All Grades %†	Grade 3-4 %†	All Grades %†	Grade 3-4 %†
血清生化学				
高トリグリセリド血症	80	15	71	15
高コレステロール血症	64	5	43	1
リパーゼ増加	61	34	59	28
クレアチニン増加	61	5	61	2
アミラーゼ増加	59	17	41	9
AST 増加	58	7	57	3
高血糖	55	7	48	3
ALT 増加	52	7	49	4
高カリウム血症	44	9	28	6
低血糖	44	2	27	1
低ナトリウム血症	41	12	28	9
アルブミン減少	34	0.3	22	0
アルカリホスファターゼ増加	32	4	32	1
低カルシウム血症	30	2	22	1
低リン酸血症	29	7	50	8
低マグネシウム血症	25	2	15	3
クレアチンホスホキナーゼ増加	24	6	36	5
高マグネシウム血症	23	2	22	3
高カルシウム血症	21	1	11	1
血液				
リンパ球減少症	54	9	66	15
血小板減少症	39	2	73	13
貧血	38	3	66	8
白血球減少症	34	1	77	8
好中球減少症	31	4	72	16

* ベースラインから少なくとも1グレード以上の悪化が認められた。
† 各臨床検査値異常の発現割合はベースライン時及び投与後1回以上の臨床検査を実施した患者数に基づく。患者数は KEYTRUDA 及びレンバチニブ群：343～349例、スニチニブ群：329～335例。

Grade 3及び4の ALT 増加又は AST 増加は患者の9%に認められた。Grade 2以上の ALT 増加又は AST 増加は64例（18%）に発現し、そのうち20例（31%）は1日あたり経口プレドニゾロン換算40 mg 以上のステロイド投与を受けた。KEYTRUDA とレンバチニブ両剤の投与を再開した患者（38例）中10例で Grade 2以上の ALT 増加又は AST 増加が再発したが、KEYTRUDA のみの投与を再開した患者（3例）に再発はみられなかった。

子宮体癌

KEYNOTE-775試験は、多施設、非盲検、無作為化（1：1）、実薬対照の臨床試験であり、術前補助療法及び術後補助療法を含めたあらゆる状況で1種類以上のプラチナ製剤併用療法レジメン

による治療を受けた進行性の子宮体癌患者が組み入れられ、レンバチニブと併用投与した場合の安全性を評価した［臨床試験（14.15）参照］。MSI-High を有さない又は MMR 欠損を有さない子宮体癌患者に KEYTRUDA 200 mg の3週間間隔投与とレンバチニブ20 mg の1日1回経口投与を併用投与（342例）、若しくはドキソルビシン又はパクリタキセルを投与した（325例）。

腫瘍が MSI-High を有さない又は MMR 欠損を有さない状態の患者の治験薬の投与期間の中央値は7.2ヵ月（範囲：1日～26.8ヵ月）、KEYTRUDA の投与期間の中央値は6.8ヵ月（範囲：1日～25.8ヵ月）であった。

KEYTRUDA とレンバチニブの併用投与を受けた患者の4.7%で、死亡に至った有害事象が発現した。その内訳は、肺炎が2例、急性腎障害、急性心筋梗塞、大腸炎、食欲減退、腸管穿孔、下部消化管出血、悪性消化管閉塞、多臓器機能不全症候群、骨髄異形成症候群、肺塞栓症及び右室機能不全が各1例であった。

KEYTRUDA とレンバチニブの併用投与を受けた患者の50%で、重篤な有害事象が発現した。3%以上の患者に報告された重篤な有害事象は、高血圧（4.4%）及び尿路感染（3.2%）であった。

患者の15%が有害事象により KEYTRUDA の投与を中止した。高頻度に認められた（1%以上）投与中止に至った有害事象は、ALT 増加（1.2%）であった。

患者の48%が有害事象により KEYTRUDA を休薬した。高頻度に認められた（3%以上）休薬に至った有害事象は、下痢（8%）、ALT 増加（4.4%）、AST 増加（3.8%）及び高血圧（3.5%）であった。

[表 37]及び[表 38]にKEYNOTE-775試験でKEYTRUDAとレンバチニブの併用投与を受けた患者の有害事象及び臨床検査値異常を示す。

表 37　有害事象

KEYTRUDA とレンバチニブの併用投与を受けた子宮体癌患者で発現割合 20%以上

（KEYNOTE-775 試験）

有害事象	子宮体癌（MSI-High を有さない又は MMR 欠損を有さない）			
	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔及びレンバチニブ併用投与（342例）		ドキソルビシン又はパクリタキセル（325例）	
	All Grades* (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades* (%)	Grades 3-4 (%)
内分泌障害				
甲状腺機能低下症†	67	0.9	0.9	0
血管障害				
高血圧‡	67	39	6	2.5
出血関連事象§	25	2.6	15	0.9
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労¶	58	11	54	6
胃腸障害				
下痢#	55	8	20	2.8
悪心	49	2.9	47	1.5
嘔吐	37	2.3	21	2.2
口内炎 Þ	35	2.6	26	1.2
腹痛 ß	34	2.6	21	1.2
便秘	27	0	25	0.6
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格障害 à	53	5	27	0.6
代謝および栄養障害				
食欲減退 è	44	7	21	0
臨床検査				
体重減少	34	10	6	0.3
腎および尿路障害				
蛋白尿 ð	29	6	3.4	0.3
感染症および寄生虫症				
尿路感染 ø	31	5	13	1.2
神経系障害				
頭痛	26	0.6	9	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
発声障害	22	0	0.6	0
皮膚および皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全 ý	23	2.9	0.9	0
発疹£	20	2.3	4.9	0

* Grade 分類は NCI CTCAE v4.03に基づく。

† 甲状腺機能低下症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、甲状腺炎及び続発性甲状腺機能低下症を含む。
‡ 高血圧、血圧上昇、二次性高血圧、血圧異常、高血圧性脳症及び血圧変動を含む。
§ 鼻出血、膣出血、血尿、歯肉出血、不正子宮出血、直腸出血、挫傷、血便排泄、脳出血、結膜出血、胃腸出血、喀血、尿路出血、下部消化管出血、口腔内出血、点状出血、子宮出血、肛門出血、血性水疱、眼出血、血腫、頭蓋内出血、出血性卒中、メレナ、ストーマ部出血、上部消化管出血、創傷出血、尿中血陽性、斑状出血、吐血、皮下出血、肝血腫、注射部位内出血、腸出血、喉頭出血、肺出血、硬膜下血腫、臍出血及び血管穿刺部位内出血を含む。
¶ 疲労、無力症、倦怠感及び嗜眠を含む。
# 下痢及び胃腸炎を含む。
Þ 口内炎、粘膜の炎症、口腔咽頭痛、アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、口唇炎、口腔粘膜紅斑及び舌潰瘍を含む。
ß 腹痛、上腹部痛、下腹部痛、腹部不快感、消化器痛、腹部圧痛及び心窩部不快感を含む。
à 関節痛、筋肉痛、背部痛、四肢痛、骨痛、頚部痛、筋骨格痛、関節炎、筋骨格系胸痛、筋骨格硬直、非心臓性胸痛及び顎痛を含む。
è 食欲減退及び早期満腹を含む。
ð 蛋白尿、尿中蛋白陽性及びヘモグロビン尿を含む。
ø 尿路感染、膀胱炎及び腎盂腎炎を含む。
ý 手掌・足底発赤知覚不全症候群、手掌紅斑及び足底紅斑を含む。
£ 発疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、膿疱性皮疹、丘疹性皮疹、小水疱性皮疹及び適用部位発疹を含む。

表 38　ベースライン*から悪化した臨床検査値異常
KEYTRUDA とレンバチニブの併用投与を受けた子宮体癌患者で
発現割合 20%以上（すべての Grade）又は 3%以上（Grade 3 又は 4）
（KEYNOTE-775 試験）

臨床検査†	子宮体癌（MSI-High を有さない又は MMR 欠損を有さない）			
	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔及びレンバチニブ併用投与		ドキソルビシン又はパクリタキセル	
	All Grades‡ %	Grades 3-4 %	All Grades‡ %	Grades 3-4 %
血清生化学				
高トリグリセリド血症	70	6	45	1.7
低アルブミン血症	60	2.7	42	1.6
AST 増加	58	9	23	1.6
高血糖	58	8	45	4.4
低マグネシウム血症	53	6	32	3.8
ALT 増加	55	9	21	1.2
高コレステロール血症	53	3.2	23	0.7
低ナトリウム血症	46	15	28	7
アルカリホスファターゼ増加	43	4.7	18	0.9
低カルシウム血症	40	4.7	21	1.9
リパーゼ増加	36	14	13	3.9
クレアチニン増加	35	4.7	18	1.9
低カリウム血症	34	10	24	5
低リン酸血症	26	8	17	3.2
アミラーゼ増加	25	7	8	1
高カリウム血症	23	2.4	12	1.2
クレアチンキナーゼ増加	19	3.7	7	0
ビリルビン増加	18	3.6	6	1.6
血液				
リンパ球減少症	50	16	65	20
血小板減少症	50	8	30	4.7
貧血	49	8	84	14
白血球減少症	43	3.5	83	43
好中球減少症	31	6	76	58

* ベースラインから少なくとも1グレード以上の悪化が認められた。
† 各臨床検査値異常の発現割合はベースライン時及び投与後1回以上の臨床検査を実施した患者数に基づく。患者数は KEYTRUDA 及びレンバチニブ群：263～340例、ドキソルビシン又はパクリタキセル群：240～322例。
‡ Grade 分類は NCI CTCAE v4.03に基づく。

腫瘍遺伝子変異量高値の癌（TMB-High 癌）

KEYNOTE-158試験では、TMB-High 癌患者105例が組み入れられ、KEYTRUDA を投与した際の安全性を評価した［臨床試験（14.16）参照］。KEYTRUDA 投与期間の中央値は4.9ヵ月（範囲：0.03～35.2ヵ月）であった。TMB-High 癌患者に発現した有害事象は、KEYTRUDA の単独投与を受けた他の固形がん患者で発現した有害事象と同様であった。

皮膚扁平上皮癌（cSCC）

KEYNOTE-629試験において、進行性 cSCC（再発又は転移性又は局所進行）患者159例の KEYTRUDA 投与期間の中央値は6.9ヵ月（範囲：1日～28.9ヵ月）であった［臨床試験（14.17）参照］。自己免疫疾患を有する患者又は全身性副腎皮質ホルモン剤若しくはその他の免疫抑制剤による治療を必要とした医学的状態の患者は不適格とされた。再発又は転移性の cSCC 又は局所進行

の cSCC 患者に発現した有害事象は、KEYTRUDA の単独投与を受けた悪性黒色腫又は非小細胞肺癌の2799例で発現した有害事象と同様であった。発現割合の高い臨床検査値異常（Grade 3-4）は、リンパ球減少症（10%）及びナトリウム減少（10%）であった。

トリプルネガティブ乳癌

高リスク早期トリプルネガティブ乳癌に対する術前補助療法及び術後補助療法

KEYNOTE-522試験は、無作為化（2：1）、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照の臨床試験であり、新たに診断された、未治療の高リスク早期トリプルネガティブ乳癌患者を対象に、KEYTRUDA を術前補助療法として化学療法（カルボプラチン及びパクリタキセル投与後にドキソルビシン又はエピルビシン及びシクロホスファミドを投与）と併用投与、及び術後補助療法として単独投与した際の安全性を評価した。

合計778例が少なくとも1回、化学療法を併用する術前補助療法及び術後補助療法として KEYTRUDA の投与を受け、389例が化学療法を併用する術前補助療法及び術後補助療法としてプラセボの投与を受けた［臨床試験（14.18）］。

KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与の投与期間の中央値は、13.3ヵ月（範囲：1日～21.9ヵ月）であった。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の0.9%で、死亡に至った有害事象が発現した。その内訳は、副腎クリーゼ、自己免疫性脳炎、肝炎、肺炎、肺臓炎、肺塞栓症、及び多臓器機能不全症候群と心筋梗塞を伴う敗血症（各1例）であった。

KEYTRUDA の投与を受けた患者の44%で、重篤な有害事象が発現した。KEYTRUDA の投与を受けた患者の2%以上に報告された重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（15%）、発熱（3.7%）、貧血（2.6%）及び好中球減少症（2.2%）であった。

患者の20%が有害事象により KEYTRUDA の投与を中止した。投与中止に至った有害事象のうち高頻度に認められた（1%以上）事象は、ALT 増加（2.7%）、AST 増加（1.5%）及び発疹（1%）であった。患者の57%が有害事象により KEYTRUDA を休薬した。高頻度に認められた（2%以上）KEYTRUDA の休薬に至った有害事象は、好中球減少症（26%）、血小板減少症（6%）、ALT 増加（6%）、AST 増加（3.7%）、貧血（3.5%）、発疹（3.2%）、発熱性好中球減少症（2.8%）、白血球減少症（2.8%）、上気道感染（2.6%）、発熱（2.2%）及び疲労（2.1%）であった。

[表 39]及び[表 40]に、KEYNOTE-522試験で KEYTRUDA の投与を受けた患者の有害事象及び臨床検査値異常をそれぞれ示す。

表 39　有害事象

KEYTRUDA の投与を受けた患者で発現割合 20%以上

（KEYNOTE-522 試験）

有害事象	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与と化学療法の併用*／KEYTRUDA（778例）		プラセボ 化学療法の併用*／プラセボ（389例）	
	All Grades† (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades† (%)	Grades 3-4 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労‡	70	8	66	3.9
発熱	28	1.3	19	0.3
胃腸障害				
悪心	67	3.7	66	1.8
便秘	42	0	39	0.3
下痢	41	3.2	34	1.8
口内炎§	34	2.7	29	1
嘔吐	31	2.7	28	1.5
腹痛¶	24	0.5	23	0.8
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	61	0	58	0
発疹#	52	5	41	0.5
神経系障害				
末梢性ニューロパチーÞ	41	3.3	42	2.3
頭痛	30	0.5	29	1
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	29	0.5	31	0.3
筋肉痛	20	0.5	19	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽ß	26	0.1	24	0
代謝および栄養障害				
食欲減退	23	0.9	17	0.3
精神障害				
不眠症	21	0.5	19	0

* 化学療法：カルボプラチン及びパクリタキセル投与後にドキソルビシン又はエピルビシン及びシクロホスファミド
† Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
‡ 無力症及び疲労を含む。
§ アフタ性潰瘍、口唇炎、口唇痛、口唇潰瘍、口腔内潰瘍形成、粘膜の炎症、口腔粘膜疹、口腔内痛、口内炎、舌水疱形成及び舌潰瘍を含む。
¶ 腹部不快感、腹痛、下腹部痛、上腹部痛及び腹部圧痛を含む。
# 皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、水疱性皮膚炎、全身性剥脱性皮膚炎、薬疹、湿疹、切開部位発疹、注射部位発疹、発疹、紅斑性皮疹、毛孔性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、麻疹様発疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、風疹状皮疹、皮膚剥脱、皮膚毒性、中毒性皮疹、蕁麻疹、血管炎性皮疹及びウイルス性発疹を含む。
Þ 末梢性ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチーを含む。
ß 咳嗽、湿性咳嗽及び上気道咳症候群を含む。

表 40　ベースラインから悪化した臨床検査値異常
KEYTRUDA の投与を受けた患者で発現割合 20%以上
（KEYNOTE-522 試験）

臨床検査*	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与と化学療法の併用†／KEYTRUDA		プラセボ 化学療法の併用†／プラセボ	
	All Grades‡ %	Grades 3-4 %	All Grades‡ %	Grades 3-4 %
血液				
貧血	97	22	96	19
白血球減少症	93	41	91	32
好中球減少症	88	62	89	62
リンパ球減少症	80	28	74	22
血小板減少症	58	11	57	9
血清生化学				
ALT 増加	71	9	69	4.6
AST 増加	66	6	58	1.8
高血糖	65	5	62	2.8
アルカリホスファターゼ増加	41	1	37	0.8
低ナトリウム血症	38	9	28	6
低アルブミン血症	36	1.2	30	1.5
低カルシウム血症	32	3.2	29	4.4
低カリウム血症	32	6	24	2.8
低リン酸血症	23	6	18	4.5
高カルシウム血症	21	3	24	3.4

* 各臨床検査値異常の発現割合はベースライン時及び投与後1回以上の臨床検査を実施した患者数に基づく。患者数は、KEYTRUDA を化学療法と併用投与後に単独投与した群：759～777例、プラセボを化学療法と併用投与後に単独投与した群：378～389例。
† 化学療法：カルボプラチン及びパクリタキセル投与後にドキソルビシン又はエピルビシン及びシクロホスファミド
‡ Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。

局所再発性・切除不能又は転移性のトリプルネガティブ乳癌

KEYNOTE-355試験では、KEYTRUDA をパクリタキセル、nab-パクリタキセル又はゲムシタビン及びカルボプラチンと併用投与した際の安全性を評価した。KEYNOTE-355試験は多施設、二重盲検、無作為化（2：1）、プラセボ対照試験であり、局所再発性・切除不能又は転移性トリプルネガティブ乳癌で、転移時に化学療法を受けていない患者を対象とした［臨床試験（14.18）参照］。596例の患者（安全性 run-in から開始した34例を含む）に KEYTRUDA 200 mg の3週間間隔投与とパクリタキセル、nab-パクリタキセル又はゲムシタビン及びカルボプラチンとを併用投与した。

KEYTRUDA の投与期間の中央値は5.7ヵ月（範囲：1日～33.0ヵ月）であった。KEYTRUDA と化学療法の併用投与を受けた患者の2.5%で死亡に至る副作用が発現した（心肺停止0.7%及び敗血症性ショック0.3%を含む）。

KEYTRUDA とパクリタキセル、nab-パクリタキセル又はゲムシタビン及びカルボプラチンとの併用投与を受けた患者の30%で重篤な副作用が発現した。2%以上の患者に発現した重篤な副作用は、肺炎（2.9%）、貧血（2.2%）及び血小板減少症（2%）であった。

副作用による投与中止は11%の患者で認められた。投与中止に至る副作用のうち高頻度に認められた（1%以上）事象は、ALT 増加（2.2%）、AST 増加（1.5%）及び肺臓炎（1.2%）であった。

副作用による休薬は50%の患者で認められた。休薬に至る副作用のうち高頻度に認められた（2%以上）事象は、好中球減少症（22%）、血小板減少症（14%）、貧血（7%）、ALT 増加（6%）、白血球減少症（5%）、AST 増加（5%）、白血球数減少（3.9%）及び下痢（2%）であった。

[表 41]及び[表 42]に、KEYNOTE-355試験で KEYTRUDA の投与を受けた患者の有害事象及び臨床検査値異常を示す。

表 41　有害事象

KEYTRUDA と化学療法を併用された患者で発現割合 20%以上（KEYNOTE-355 試験）

有害事象	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与を化学療法と併用（596例）		プラセボ 3週間間隔投与を化学療法と併用（281例）	
	All Grades* (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades* (%)	Grades 3-4 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労†	48	5	49	4.3
胃腸障害				
悪心	44	1.7	47	1.8
下痢	28	1.8	23	1.8
便秘	28	0.5	27	0.4
嘔吐	26	2.7	22	3.2
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	34	0.8	35	1.1
発疹‡	26	2	16	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽§	23	0	20	0.4
代謝および栄養障害				
食欲減退	21	0.8	14	0.4
神経系障害				
頭痛¶	20	0.7	23	0.7

* Grade分類はNCI CTCAE v4.03に基づく。
† 疲労及び無力症を含む。
‡ 発疹、斑状丘疹状皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、斑状皮疹、丘疹性皮疹、蝶形皮疹、紅斑性皮疹及び眼瞼発疹を含む。
§ 咳嗽、湿性咳嗽及び上気道咳症候群を含む。
¶ 頭痛、片頭痛及び緊張性頭痛を含む。

表 42　ベースラインから悪化した臨床検査値異常
KEYTRUDA と化学療法を併用された患者で発現割合 20%以上
（KEYNOTE-355 試験）

臨床検査*	KEYTRUDA 200 mg 3週間間隔投与を化学療法と併用（596例）		プラセボ 3週間間隔投与を化学療法と併用（281例）	
	All Grades† (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades† (%)	Grades 3-4 (%)
血液				
貧血	90	20	85	19
白血球減少症	85	39	86	39
好中球減少症	76	49	77	52
リンパ球減少症	70	26	70	19
血小板減少症	54	19	53	21
血液生化学				
ALT増加	60	11	58	8
AST増加	57	9	55	6
高血糖	52	4.4	51	2.2
低アルブミン血症	37	2.2	32	2.2
アルカリホスファターゼ増加	35	3.9	39	2.2
低カルシウム血症	29	3.3	27	1.8
低ナトリウム血症	28	5	26	6
低リン酸血症	21	7	18	4.8
低カリウム血症	20	4.4	18	4.0

各臨床検査値異常の発現割合は、ベースライン時及び治験期間中に1つ以上の臨床検査結果が得られている患者数に基づく：KEYTRUDA+化学療法（566～592例）、プラセボ+化学療法（269～280例）
† Grade分類はNCI CTCAE v4.03に基づく。

6.2　免疫原性

他のタンパク製剤と同様に、KEYTRUDA の投与により本剤に対する抗体が産生する可能性がある。抗薬物抗体の検出は測定法の感度及び特異性に大きく依存する。また、測定で認められる抗薬物抗体（中和抗体を含む）発現割合は、測定方法、検体の取扱い、検体採取時点、併用薬及び基礎疾患を含む複数の要因の影響を受ける可能性がある。これらの理由から、本剤に対する抗体の発現割合と他の製品や他の臨床試験に対する抗体の発現割合を比較することは、誤った結論を導く可能性がある。

検体に本剤が多く存在する場合には電気化学発光法による測定結果に影響を及ぼすことがあるため、本剤のトラフ濃度が抗薬物抗体の測定に影響を及ぼす可能性のある濃度未満であった患者を、部分集団として評価した。評価の結果、KEYTRUDA 2 mg/kg を3週間間隔、200 mg を3週間間隔又は10 mg/kg を2週間間隔又は3週間間隔で投与した臨床試験では、評価可能な1289例のうち27例（2.1%）で本剤の投与による抗薬物抗体陽性が認められ、そのうち6例（0.5%）が本剤に対する中和抗体を有していた。抗薬物抗体の産生による薬物動態プロファイルの変化又は Infusion reaction の増加などは認められなかった。

6.3　市販後の使用経験

KEYTRUDA の市販承認後の使用において、以下の事象が副作用として報告されている。ただし、

母数が特定できない集団から任意に報告された事象であることから、発現頻度を確実に推算したり、本剤との因果関係を立証したりできるとは必ずしも限らない。

肝胆道系障害：硬化性胆管炎

8　　特殊集団への投与

8.1　　妊娠

リスクの要約

KEYTRUDA の作用機序から、妊婦に投与した場合、胎児に危険を及ぼす可能性がある。胚胎児毒性のリスクを示すヒトにおけるデータは得られていない。動物モデルでは、PD-1/PD-L1シグナル伝達経路は、胎児組織に対する母体の免疫寛容を誘導することにより、妊娠を維持する際に重要である（データ参照）。ヒト免疫グロブリン G4は胎盤を通過することが報告されており、KEYTRUDA は母体から発達中の胎児へ移行する可能性がある。妊娠中に本剤を使用する場合、胎児への潜在的なリスクを患者に伝えること。

米国の一般集団で臨床的に認められた妊娠において推定される主な先天性欠損及び流産の背景リスクは、それぞれ2%～4%及び15%～20%である。

データ

動物データ

生殖及び胎児発達への KEYTRUDA の影響を評価するための動物生殖試験は実施されていないが、PD-1/PD-L1経路の中心的機能は胎児に対する母体の免疫寛容を維持することによる妊娠の維持であり、PD-1経路の生殖に及ぼす影響が文献にて示されている。妊娠中のマウスモデルにおいて、PD-L1シグナル伝達の阻害によって胎児への免疫寛容が無効となり、胎児消失が増加することが示されている。したがって、妊娠中に本剤を投与すると、流産率や死産率の上昇などの潜在的なリスクが生じると考えられる。文献で報告されているとおり、文献中の動物の子孫におけるPD-1シグナル伝達の阻害に関連した奇形は認められていないが、PD-1ノックアウトマウスにおいて免疫性障害が認められている。

本剤の作用機序から、本剤の胎児への曝露は、免疫介在性疾患の発現又は正常な免疫応答の変化といったリスクを増加させる可能性がある。

8.2　　授乳

リスクの要約

KEYTRUDA の動物又はヒト乳汁中への移行に関するデータ、及び授乳中の乳児又は乳汁産生への影響に関するデータはない。授乳中の乳児に重篤な有害事象が発現する可能性があるため、本剤の投与中及び投与終了後4ヵ月間は授乳を中止することを助言すること。

8.3　　妊娠する可能性のある女性及び男性への使用

妊娠検査

KEYTRUDA 投与開始前に、妊娠する可能性のある女性の妊娠状態について確認すること［特殊集団への投与（8.1）参照］。

避妊

KEYTRUDA の作用機序から、妊婦に投与した場合、胎児に危険を及ぼす可能性がある［警告及び使用上の注意（5.5）及び特殊集団への投与（8.1）参照］。妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び投与終了後少なくとも4ヵ月間は有効な避妊方法を用いることを助言すること。

8.4　　小児への使用

小児の古典的ホジキンリンパ腫、原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、メルケル細胞癌、MSI-High 癌及び TMB-High 癌患者における KEYTRUDA 単独投与の安全性及び有効性は確立している。これらの適応症をきたす患者における本剤の使用は、成人を対象とした適切かつ十分に管理された試験のエビデンスに加え、小児患者における薬物動態及び安全性の追加データによって裏付けられている［副作用（6.1）、臨床薬理学（12.3）、臨床試験（14.4、14.5、14.7、14.13、14.16）参照］。

KEYNOTE-051試験では、進行性悪性黒色腫、リンパ腫又は PD-L1陽性固形がんの小児患者161例（生後6ヵ月から12歳未満が62例、12～17歳が99例）に KEYTRUDA 2 mg/kg を3週間間隔で投与した。投与期間の中央値は2.1ヵ月（範囲：1日～24ヵ月）であった。成人患者と比べ小児患者で10%以上発現率が高かった副作用は、発熱（33%）、嘔吐（30%）、上気道感染（29%）及び頭痛（25%）であった。成人患者と比べ小児患者で10%以上発現率が高かった臨床検査値異常は、白血球減少症（30%）、好中球減少症（26%）及び Grade 3の貧血（17%）であった。
小児患者に本剤を投与した際の安全性及び有効性は、他の承認された適応では確立されていない［効能・効果（1）参照］。

8.5　　高齢者への使用

臨床試験で KEYTRUDA を投与された悪性黒色腫患者、非小細胞肺癌患者、頭頸部扁平上皮癌患者及び尿路上皮癌患者3781例のうち、65歳以上の患者の割合は48%であり、75歳以上の患者の割合は17%であった。高齢患者及び非高齢患者での安全性又は有効性に概して差異は認められなかった。

臨床試験で KEYTRUDA を投与された古典的ホジキンリンパ腫成人患者389例のうち、65歳以上の患者は46例（12%）であった。重篤な副作用の発現率は、65歳以上の患者（50%）で65歳未満の患者（24%）よりも高かった。古典的ホジキンリンパ腫に関する KEYTRUDA の臨床試験では65歳以上の患者の数が十分でなく、非高齢患者との間で有効性に差異があるか否かは判断できなかった。

KEYNOTE-355試験で KEYTRUDA とパクリタキセル、nab-パクリタキセル又はゲムシタビン及びカルボプラチンとの併用投与を受けたトリプルネガティブ乳癌成人患者596例のうち、65歳以上の患者は137例（23%）であった。高齢患者及び非高齢患者での安全性又は有効性に概して差異は認められなかった。

KEYNOTE-775試験で KEYTRUDA とレンバチニブとの併用投与を受けた子宮体癌成人患者406例のうち、65歳以上の患者は201例（50%）であった。高齢患者及び非高齢患者での安全性又は有

効性に概して差異は認められなかった。

1.6.2.1.2　　EU 添付文書の概要（和訳）

EU 添付文書の概要を以下に示す。概要の項目番号は原文の項目番号にあわせた。

販売名／販売会社名

KEYTRUDA/Merck Sharp & Dohme Limited

2　　剤形・含量

注射用溶液製剤100 mg/4 mL バイアル

溶解溶液1 mL 中ペムブロリズマブとして25 mg 含有

4　　臨床上の特徴

4.1　　効能・効果

悪性黒色腫

KEYTRUDA（pembrolizumab）の単独投与は、成人の進行性悪性黒色腫（切除不能又は転移性）の治療を適応とする。

KEYTRUDA の単独投与は、リンパ節転移を有するステージⅢの悪性黒色腫に対する完全切除後の成人患者への術後補助療法を適応とする［薬力学的特性（5.1）参照］。

非小細胞肺癌（NSCLC）

KEYTRUDA の単独投与は、腫瘍細胞に PD-L1高発現［Tumor Proportion Score（腫瘍細胞のうち PD-L1発現陽性細胞の割合）:TPS≥50%］が確認され、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性ではない、転移性の非小細胞肺癌の成人患者の一次治療を適応とする。

KEYTRUDA とペメトレキセド及びプラチナ製剤化学療法の併用投与は、EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性ではない、転移性の非扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者の一次治療を適応とする。

KEYTRUDA とカルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルの併用投与は、転移性の扁平上皮非小細胞肺癌の成人患者の一次治療を適応とする。

KEYTRUDA の単独投与は、腫瘍細胞に PD-L1発現陽性（TPS≥1%）が確認された局所進行又は転移性の非小細胞肺癌を有し、化学療法による治療歴が1つ以上ある成人患者への治療を適応とする。EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者については、KEYTRUDA の投与前に分子標的薬の投与を受けた患者とする。

古典的ホジキンリンパ腫（cHL）

KEYTRUDA の単独投与は、自家造血幹細胞移植（ASCT）が無効な、又は自家造血幹細胞移植非適応で前治療を2レジメン以上受けた、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫を有する成人及び3歳以上の小児の患者への治療を適応とする。

尿路上皮癌

KEYTRUDA の単独投与は、プラチナ製剤併用化学療法後の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌を有する成人患者への治療を適応とする［薬力学的特性（5.1）参照］。

KEYTRUDA の単独投与は、腫瘍細胞に PD-L1発現陽性［Combined Positive Score（CPS）≥10］

が確認されたシスプラチン不耐容の局所進行性又は転移性の尿路上皮癌を有する成人患者への治療を適応とする［薬力学的特性（5.1）参照］。

頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）

KEYTRUDA の単独投与又はプラチナ製剤及び5-フルオロウラシル（5-FU）の化学療法との併用投与は、腫瘍細胞に PD-L1発現陽性（CPS≥1）が確認された転移性又は切除不能の再発頭頸部扁平上皮癌を有する成人患者への一次治療を適応とする［薬力学的特性（5.1）参照］。

KEYTRUDA の単独投与は、腫瘍細胞に PD-L1高発現（TPS≥50%）が確認され、プラチナ製剤併用化学療法による治療中及び治療後に疾患進行が認められた再発又は転移性の頭頸部扁平上皮癌を有する成人患者への治療を適応とする［薬力学的特性（5.1）参照］。

腎細胞癌（RCC）

KEYTRUDA とアキシチニブの併用投与は、進行性腎細胞癌の成人患者の一次治療を適応とする［薬力学的特性（5.1）参照］。

結腸・直腸癌（CRC）

KEYTRUDA の単独投与は、転移性の MSI-High 又は MMR 欠損の結腸・直腸癌を有する成人患者の一次治療を適応とする。

食道癌

KEYTRUDA とプラチナ製剤及びフッ化ピリミジン系化学療法の併用投与は、腫瘍細胞に PD-L1発現陽性（CPS≥10）が確認された局所進行の切除不能若しくは転移性の食道癌又は HER2陰性食道胃接合部腺癌の成人患者の一次治療を適応とする［薬力学的特性（5.1）参照］。

4.2　用法・用量

治療にあたっては、癌治療の経験を有する専門医の監督のもとで開始すること。

PD-L1発現検査

効能・効果に規定されている場合、検査により PD-L1発現陽性が確認された患者を KEYTRUDA 投与の対象とする［効能・効果（4.1）、警告及び使用上の注意（4.4）、副作用（4.8）及び薬力学的特性（5.1）参照］。

結腸・直腸癌患者に対する MSI-High／MMR 欠損判定検査

KEYTRUDA の単独投与に関して、結腸・直腸癌患者では、患者選択のため腫瘍細胞の MSI-High／MMR 欠損判定検査が推奨される［効能・効果（4.1）及び薬力学的特性（5.1）参照］。

用法・用量

成人に対する推奨用量は、200 mg を3週間間隔又は400 mg を6週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

古典的ホジキンリンパ腫を有する3歳以上の小児患者に対する単独投与時の推奨用量は、2 mg/kg（最大200 mg）を3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

疾患進行又は許容できない副作用の発現まで使用を続けること。非定型反応（初期の一過性の

腫瘍拡大又は最初の数ヵ月以内に小さな新病変発現後、腫瘍縮小）が認められている。疾患進行の初期症状が認められた臨床的に安定している患者では、疾患進行が確定するまで投与を継続することが推奨される。

悪性黒色腫に対する術後補助療法では、再発又は許容できない副作用の発現まで、あるいは最長1年間の投与まで使用を続けること。

以下の症状が現れた場合は、KEYTRUDA を休薬又は中止すること［警告及び使用上の注意（4.4）参照］。

KEYTRUDA の減量は推奨されない。有害事象の管理を目的とする KEYTRUDA の休薬又は中止は[表 43]を参照のこと。

表 43　推奨される KEYTRUDA の投与の変更

免疫関連の副作用	程度	投与の変更
肺臓炎	Grade 2の肺臓炎	Grade 1以下に回復するまで休薬†
	Grade 3又は4の肺臓炎、若しくは Grade 2の肺臓炎の再発	中止
大腸炎	Grade 2又は3の大腸炎	Grade 1以下に回復するまで休薬†
	Grade 4の大腸炎又は Grade 3の大腸炎の再発	中止
腎炎	Grade 2の腎炎でクレアチニンが基準値上限の1.5倍超～3倍	Grade 1以下に回復するまで休薬†
	Grade 3以上の腎炎でクレアチニンが基準値上限の3倍超	中止
内分泌障害	Grade 2の副腎機能不全及び下垂体炎	ホルモン補充療法で管理可能となるまで休薬
	Grade 3又は4の副腎機能不全又は症候性下垂体炎 Grade 3以上の高血糖（血糖値：250 mg/dL超又は13.9 mmol/L超）又はケトアシドーシスに関連した1型糖尿病 Grade 3以上の甲状腺機能亢進症	Grade 1以下に回復するまで休薬† Grade 2以下に回復した Grade 3又は4の内分泌障害で、必要であればホルモン補充療法で管理されている患者は、必要に応じて、副腎皮質ホルモン剤漸減後、本剤の投与の継続を考慮すること。それ以外の場合は投与を中止すること。
	甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下症は、休薬することなくホルモン補充療法で管理可能である。
肝炎 注：KEYTRUDA とアキシチニブの併用投与を受けた腎細胞癌患者の肝酵素増加については、本表下の投与指針を参照	肝炎で AST 又は ALT が基準値上限の3倍超～5倍、若しくは総ビリルビンが基準値上限の1.5倍超～3倍（Grade 2）	Grade 1以下に回復するまで休薬†
	肝炎で AST 又は ALT が基準値上限の5倍超、若しくは総ビリルビンが基準値上限の3倍超（Grade 3以上）	中止
	ベースライン時の Grade 2の AST 又は ALT の上昇を伴う肝転移の場合、肝炎で AST 又は ALT が50%以上上昇し、1週間以上持続する	中止
皮膚反応	Grade 3の皮膚反応、又はスティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）又は中毒性表皮壊死融解症（TEN）が疑われる場合	Grade 1以下に回復するまで休薬†
	Grade 4の皮膚反応、又はスティーブンス・ジョンソン症候群又は中毒性表皮壊死融解症が確定した場合	中止
その他の免疫関連の副作用	程度及び副作用の種類に基づく（Grade 2又は3）	Grade 1以下に回復するまで休薬†
	Grade 3又は4の心筋炎 Grade 3又は4の脳炎 Grade 3又は4のギラン・バレー症候群	中止
	Grade 4の免疫関連の副作用、又は Grade 3の免疫関連の副作用の再発	中止
Infusion-related reaction	Grade 3又は4の Infusion-related reaction	中止

Grade 分類は NCI CTCAE v4.0に基づく。
† KEYTRUDA の最終投与から12週間以内に副作用が Grade 1以下に回復しない場合、又は12週間以内に副腎皮質ホルモン剤の用量を10 mg／日以下（プレドニゾロン換算）に漸減できない場合、KEYTRUDA の投与を中止すること。

免疫関連の心筋炎の既往がある患者に、KEYTRUDA の投与を再開した場合の安全性は不明である。

[表 43]に規定がない限り、Grade 4又は Grade 3の免疫関連の副作用の再発の場合には、KEYTRUDA（単独投与又は併用投与）の投与を中止すること。

古典的ホジキンリンパ腫患者に Grade 4の血液毒性が発現した場合のみ、副作用が Grade 1以下に回復するまで、KEYTRUDA の投与を休薬すること。

腎細胞癌患者に対する KEYTRUDA とアキシチニブの併用投与

腎細胞癌患者に対する KEYTRUDA とアキシチニブの併用投与における、アキシチニブの投与方法は、アキシチニブの添付文書を参照すること。KEYTRUDA と併用する場合、6週間以上投与後に、アキシチニブの初回用量5 mg からの増量を検討することができる［薬力学的特性（5.1）参照］。

KEYTRUDA とアキシチニブの併用投与を受けた腎細胞癌患者における肝酵素の上昇：

- ALT 又は AST が基準値上限の3倍以上10倍未満で、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍に達していない場合、それらの副作用が Grade 1以下に回復するまで KEYTRUDA とアキシチニブを休薬する。副腎皮質ホルモン剤の投与を考慮すること。回復後、いずれか一剤の再開又は両剤の順次再開を考慮する。アキシチニブの再開にあたっては、アキシチニブの添付文書に基づき減量を考慮する。
- ALT 又は AST が基準値上限の10倍以上、又は3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍以上の場合、KEYTRUDA 及びアキシチニブの両剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与を考慮すること。

KEYTRUDA の治療を受ける患者にはアラートカードを提供し、KEYTRUDA のリスクについて知らせる（製品リーフレットも参照する）こと。

特殊集団への投与

高齢者

高齢患者（65歳以上）での用量調節は不要である［薬力学的特性（5.1）参照］。

古典的ホジキンリンパ腫における高齢患者（65歳以上）でのデータは限られているため、この患者集団に関する結論は出ていない［薬力学的特性（5.1）参照］。

高齢患者（75歳以上）でのデータは、切除後のステージⅢの悪性黒色腫患者での KEYTRUDA 単独投与、MSI-High 又は MMR 欠損の結腸・直腸癌患者での KEYTRUDA 単独投与、進行性腎細胞癌患者での KEYTRUDA とアキシチニブの併用投与、転移性の非小細胞肺癌患者及び食道癌患者での化学療法との併用療法、並びに転移性又は切除不能の再発頭頸部扁平上皮癌での一次治療の KEYTRUDA 投与（単独投与又は化学療法との併用療法）に関して限られている［警告及び使用上の注意（4.4）及び薬力学的特性（5.1）参照］。

腎障害

軽度又は中等度の腎障害を有する患者での用量調節は不要である。重度の腎障害を有する患者で KEYTRUDA は検討されていない［警告及び使用上の注意（4.4）及び薬物動態学的特性（5.2）参照］。

肝障害

軽度の肝障害を有する患者での用量調節は不要である。中等度又は重度の肝障害を有する患者で KEYTRUDA は検討されていない［警告及び使用上の注意（4.4）及び薬物動態学的特性（5.2）参照］。

小児

古典的ホジキンリンパ腫の小児患者を除き、18歳未満の小児患者での KEYTRUDA の安全性及び有効性は確立されていない。現在得られているデータは［副作用（4.8）、薬力学的特性（5.1）及び薬物動態学的特性（5.2）］で述べる。

用法

30分間かけて点滴静注する。急速静脈内投与を行ってはならない。

併用投与する場合は、併用する治療の添付文書も参照すること。KEYTRUDA と化学療法（静脈内投与）を併用投与する場合は、KEYTRUDA を最初に投与すること。

希釈方法については、［調製及び投与（6.6）］を参照のこと。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又は添加物に対し過敏症の既往歴のある患者［添加物一覧（6.1）参照］。

4.4　警告及び使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティ向上のため、投与した薬剤の名称とロット番号は明確に記録すること。

PD-L1の発現状況

偽陰性又は偽陽性判定を最小限に抑えるため、十分に検証された確実な方法で腫瘍の PD-L1発現を評価することが重要である。

免疫関連の副作用

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、重度及び死亡例も含む免疫関連の副作用が発現した。KEYTRUDA の投与を受けた患者で認められた免疫関連の副作用のほとんどが可逆的であり、KEYTRUDA の休薬、副腎皮質ホルモン剤及び／又は支持療法により対処可能であった。また、免

疫関連の副作用は KEYTRUDA の最終投与後にも認められた。同時に複数の臓器に影響を及ぼす免疫関連の副作用が発現することもある。

免疫関連の副作用が疑われる場合、適切な検査等で病因を確認し、他の原因を除外すること。副作用の程度に基づき、本剤を休薬し、副腎皮質ホルモン剤を投与すること。Grade 1以下に回復した場合、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤を漸減する。臨床試験のデータはわずかであるが、副腎皮質ホルモン剤で免疫関連の副作用を管理できなかった場合には、その他の全身性の免疫抑制剤の投与を検討すること。

副作用が Grade 1以下に回復し、副腎皮質ホルモン剤の用量を10 mg／日以下（プレドニゾロン換算）に漸減できた場合、KEYTRUDA の最終投与後12週間以内に投与を再開する。

Grade 3の免疫関連の副作用が再発した場合及び Grade 4の免疫関連の副作用（ホルモン補充療法で管理された内分泌障害を除く）が発現した場合、KEYTRUDA を中止すること［用法・用量（4.2）及び副作用（4.8）参照］。

免疫関連の肺臓炎

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、肺臓炎が発現した［副作用（4.8）参照］。肺臓炎の徴候及び症状をモニタリングすること。肺臓炎が疑われる場合、放射線画像により確認し、他の原因を除外すること。Grade 2以上の場合には、副腎皮質ホルモン剤（初回用量はプレドニゾロン換算1～2 mg/kg/日、その後漸減）を投与すること。Grade 2の場合は本剤を休薬し、Grade 3又は4の肺臓炎、若しくは Grade 2の肺臓炎が再発した場合は本剤を中止すること［用法・用量（4.2）参照］。

免疫関連の大腸炎

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、大腸炎が発現した［副作用（4.8）参照］。大腸炎の徴候及び症状をモニタリングし、他の原因を除外すること。Grade 2以上の場合には、副腎皮質ホルモン剤（初回用量はプレドニゾロン換算1～2 mg/kg/日、その後漸減）を投与すること。Grade 2又は3の場合には本剤を休薬し、Grade 4又は Grade 3再発時の場合には本剤を中止すること［用法・用量（4.2）参照］。消化管穿孔の潜在的リスクについて考慮すること。

免疫関連の肝炎

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、肝炎が発現した［副作用（4.8）参照］。肝機能検査値の変動（投与開始時、投与中定期的に、及び臨床評価に基づいて）及び肝炎の症状をモニタリングし、他の原因を除外すること。副腎皮質ホルモン剤（Grade 2の場合、初回用量はプレドニゾロン換算0.5～1 mg/kg/日、Grade 3以上の場合、初回用量はプレドニゾロン換算1～2 mg/kg/日、その後漸減）を投与し、肝酵素上昇の程度に基づき本剤を休薬又は中止すること［用法・用量（4.2）参照］。

免疫関連の腎炎

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、腎炎が発現した［副作用（4.8）参照］。腎機能検査値の変動をモニタリングし、腎機能障害の他の原因を除外すること。Grade 2以上の場合には、副腎皮質

ホルモン剤（初回用量はプレドニゾロン換算1～2 mg/kg/日、その後漸減）を投与し、クレアチニン増加の程度に基づき Grade 2の場合には本剤を休薬し、Grade 3又は4の腎炎の場合には本剤を中止すること［用法・用量（4.2）参照］。

免疫関連の内分泌障害

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、重度の内分泌障害（副腎機能不全、下垂体炎、1型糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、甲状腺機能低下症及び甲状腺機能亢進症を含む）が発現した。

免疫関連の内分泌障害の場合、長期的なホルモン補充療法が必要なことがある。

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、副腎機能不全（初発及び続発性）及び下垂体炎が発現した［副作用（4.8）参照］。副腎機能不全及び下垂体炎（下垂体機能低下症を含む）の徴候及び症状をモニタリングし、他の原因を除外すること。臨床的に必要であれば、副腎機能不全の治療に副腎皮質ホルモン剤やその他のホルモン補充療法を実施し、ホルモン補充療法で Grade 2の副腎機能不全及び下垂体炎の管理ができるまで本剤を休薬すること。Grade 3又は4の副腎機能不全又は症候性下垂体炎が発現した場合には、本剤は休薬又は中止すること。必要に応じて、副腎皮質ホルモン剤の漸減後、本剤の継続を考慮すること［用法・用量（4.2）参照］。下垂体機能及びホルモン値をモニタリングし、適切なホルモン補充療法を実施すること。

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、糖尿病性ケトアシドーシスを含む1型糖尿病が発現した［副作用（4.8）参照］。高血糖並びに糖尿病の他の徴候及び症状をモニタリングすること。1型糖尿病ではインスリンを投与し、Grade 3以上の高血糖又はケトアシドーシスを伴う1型糖尿病の場合は代謝調節ができるまで本剤を休薬すること［用法・用量（4.2）参照］。

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、甲状腺障害（甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症及び甲状腺炎を含む）が発現した。甲状腺障害は治療中いつでも発症する可能性がある。甲状腺機能低下症は、放射線療法歴のある頭頸部扁平上皮癌患者でより高頻度に報告されている。患者の甲状腺機能の変化（投与開始時、投与中定期的に、及び臨床評価に基づいて）並びに甲状腺障害の徴候及び症状をモニタリングすること。甲状腺機能低下症は休薬することなく、副腎皮質ホルモン剤の投与なしで、補充療法で管理が可能である。甲状腺機能亢進症は臨床症状の管理が可能である。Grade 3以上の甲状腺機能亢進症の場合には、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬すること。甲状腺機能及びホルモン値をモニタリングし、適切なホルモン補充療法を実施すること。

ホルモン補充療法で管理され Grade 2以下に回復した Grade 3又は4の内分泌障害の場合には、必要に応じて、副腎皮質ホルモン剤の漸減後、本剤の投与の継続を考慮するか、投与を中止すること［用法・用量（4.2）及び副作用（4.8）参照］。

免疫関連の皮膚の副作用

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、重度の免疫関連の皮膚反応が発現した［副作用（4.8）参照］。重度の皮膚反応の疑いがある場合は、患者を注意深くモニタリングし、他の原因を除外すること。その程度に基づき、Grade 3の皮膚反応の場合は Grade 1以下に軽快するまで本剤を休薬、Grade 4の皮膚反応の場合は本剤を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与すること［用法・用量（4.2）

参照］。

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症が発現した［副作用（4.8）参照］。スティーブンス・ジョンソン症候群又は中毒性表皮壊死融解症の疑いがある場合は、本剤の投与を休薬し、専門のケアを実施するために専門医による診断及び治療を患者に勧めること。スティーブンス・ジョンソン症候群又は中毒性表皮壊死融解症の診断が確定した場合は、本剤の投与を中止すること［用法・用量（4.2）参照］。

他の免疫刺激抗がん剤を用いた前治療により、重度又は生命を脅かす皮膚の副作用を発現した患者に本剤の投与を検討する際には注意が必要である。

その他の免疫関連の副作用

臨床試験又は市販後の使用において、以下のその他の臨床的に重要な免疫関連の副作用が発現した（ぶどう膜炎、関節炎、筋炎、心筋炎、膵炎、ギラン・バレー症候群、筋無力症候群、溶血性貧血、サルコイドーシス、脳炎、脊髄炎、血管炎、硬化性胆管炎、胃炎及び非感染性膀胱炎）［用法・用量（4.2）及び副作用（4.8）参照］。

副作用の程度及び種類に基づき、Grade 2又は3の場合は本剤を休薬し、副腎皮質ホルモン剤を投与すること。

副作用が Grade 1以下に軽快し、副腎皮質ホルモン剤の用量を10 mg／日以下（プレドニゾロン換算）に漸減できた場合、本剤の最終投与後12週間以内に投与を再開する。

Grade 3の免疫関連の副作用が再発した場合及び Grade 4の免疫関連の副作用が発現した場合、本剤を休薬すること。

Grade 3又は4の心筋炎、脳炎又はギラン・バレー症候群が発現した場合、本剤を中止すること［用法・用量（4.2）及び副作用（4.8）参照］。

臓器移植関連の副作用

固形臓器移植後拒絶反応

市販後の使用において、PD-1阻害剤の投与を受けた患者で固形臓器移植後拒絶反応が報告されている。本剤の投与は、固形臓器移植レシピエントに対する移植後拒絶反応のリスクを増加させる可能性がある。これらの患者については、KEYTRUDA のリスク／ベネフィットバランス（移植後拒絶反応の可能性）を十分に考慮してから投与を行うこと。

同種造血幹細胞移植（HSCT）に伴う合併症

KEYTRUDA 投与後の同種造血幹細胞移植

KEYTRUDA の投与後に同種造血幹細胞移植を受けた古典的ホジキンリンパ腫患者で、移植片対宿主病（GVHD）及び肝中心静脈閉塞症（VOD）が発現した。さらなるデータが得られるまで、造血幹細胞移植のリスク／ベネフィットバランス（移植関連の合併症）を慎重に考慮して、状況に応じて KEYTRUDA の投与を行うこと［副作用（4.8）参照］。

KEYTRUDA 投与前の同種造血幹細胞移植

同種造血幹細胞移植歴のある患者で、KEYTRUDA の投与後に死亡に至る事象を含む急性の移植片対宿主病が報告された。移植後に移植片対宿主病を発現した患者において、KEYTRUDA の投与後に移植片対宿主病のリスクが増加する可能性がある。同種造血幹細胞移植歴のある患者については、KEYTRUDA のベネフィットとリスク（移植片対宿主病の可能性）を考慮すること。

Infusion-related reaction

KEYTRUDA の投与を受けた患者で、過敏症及びアナフィラキシーを含めた重度の Infusion-related reaction が発現した［副作用（4.8）参照］。Grade 3又は4の Infusion reaction が認められた場合は注入を中止し、本剤を中止すること［用法・用量（4.2）参照］。Grade 1又は2の Infusion reaction が認められた場合は、注意深く観察して注入を継続し、解熱剤及び抗ヒスタミン剤による前投薬を考慮すること。

疾患特異的な注意事項

プラチナ製剤併用化学療法による既治療の尿路上皮癌患者に対する KEYTRUDA の使用

予後不良及び／又は進行が早い疾患を有する患者に KEYTRUDA の投与を開始する前に、KEYTRUDA による治療効果が遅れて発現する可能性を考慮しなければならない。尿路上皮癌では、投与開始後2ヵ月以内の死亡例数は、化学療法群と比較して KEYTRUDA 群で高かった［薬力学的特性（5.1）参照］。早期死亡と関連する因子は、前治療のプラチナ製剤併用化学療法における疾患の進行速度及び肝転移であった。

腫瘍細胞に PD-L1発現陽性（CPS≥10）が確認された、シスプラチン併用化学療法不耐容の尿路上皮癌患者に対する KEYTRUDA の使用

KEYNOTE-052試験の患者集団の患者背景及び予後特性には、比較試験（KEYNOTE-361試験）でベネフィットが評価されているカルボプラチンの併用療法に適応となる患者が含まれていた。KEYNOTE-361試験において、投与開始後6ヵ月以内の死亡例数は、化学療法群と比較して KEYTRUDA 単独投与群で高く、その後に長期生存が観察された［薬力学的特性（5.1）参照］。早期死亡と関連する因子は特定されなかった。カルボプラチンの併用化学療法に適応となる尿路上皮癌患者に KEYTRUDA の投与を開始する前に、KEYTRUDA による治療効果が遅れて発現する可能性を考慮しなければならない。KEYNOTE-052試験には、無作為化データが利用可能ではない、単独化学療法に適応となる患者も含まれていた。さらに、化学療法に不耐容と判断される虚弱な患者（ECOG PS が3の患者など）における安全性及び有効性のデータは得られていない。そのため、これらの患者に KEYTRUDA の投与を行う場合は、個々の症例の状況に応じてリスク／ベネフィットバランスを慎重に考慮した上で、注意深く使用すること。

未治療の非小細胞肺癌患者に対する KEYTRUDA の使用

全般的に、KEYTRUDA を併用投与した場合、併用投与の各薬剤の成分の寄与を反映して